AUS DEM
KANTONALEN FRAUENSPITAL CHUR
CHEFARZT: DR. A. SCHARPLATZ

Geht Insulin vom Kind auf die Mutter über?

Zugleich ein Beitrag zur Kasuistik: Schwangerschaft und Diabetes mellitus

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der
UNIVERSITÄT BERN

vorgelegt von

Heinz Brunner
aus Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Guggisberg

Bern 1942
Buchdruckerei Flawil A.-G.

AUS DEM
KANTONALEN FRAUENSPITAL CHUR
CHEFARZT: DR. A. SCHARPLATZ

Geht Insulin vom Kind auf die Mutter über?

Zugleich ein Beitrag zur Kasuistik:
Schwangerschaft und Diabetes mellitus

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der
UNIVERSITÄT BERN

vorgelegt von

Heinz Brunner
aus Zürich

Bern 1942

Buchdruckerei Flawil A.-G.

Auf Antrag von Herrn Prof. Dr. Guggisberg von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 4. März 1942.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. A. v. Muralt.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Aus dem kantonalen Frauenspital Chur
(Chefarzt: Dr. A. Scharplatz)

Geht Insulin vom Kind auf die Mutter über?

Zugleich ein Beitrag zur Kasuistik: Schwangerschaft und Diabetes mellitus.

Die Zuckerkrankheit stellt ein so häufiges Krankheitsbild dar, daß nicht nur der Arzt, sondern auch der Laie sie als solches kennt und eine eigene Industrie aufblühte, um der Ernährung des Diabetikers aufzuhelfen.

Die Häufigkeit der Schwangerschaften bedarf keines besonderen Hinweises. Um so erstaunlicher mag uns die Tatsache berühren, daß die Kombination von Schwangerschaft und Diabetes mellitus selten auftritt, wie uns die Erfahrung lehrt. Seit der Einführung des Insulins 1921 von *Banting* und *Best* sind die Beobachtungen häufiger geworden. Vor dieser Zeit war es nicht möglich, 200 Fälle in der Literatur aufzutreiben. Vorher wurde auch selten eine Veröffentlichung gemacht, die mehr als zwei Eigenbeobachtungen umfaßte. Der damals immer wieder erhobenen Forderung, jeden Fall zu veröffentlichen, dürfte wohl weitgehend entsprochen worden sein.

Gehen wir der Frage nach, warum diese Kombination nur selten zu beobachten ist, ergibt sich eine Disposition zuckerkranker Frauen zu Sterilität. Deren Gründen wurde in verschiedenen Veröffentlichungen Rechnung getragen. So fand *Lambie* bei Diabetes Atrophie und Sklerose von Ovarien und Uterus. Diese können direkt die Fruchtbarkeit herabsetzen oder durch Begünstigung von Oligomenorrhoe, Amenorrhoe oder frühzeitigem Klimakterium, wie es *Eyding* beschreibt. Die Disposition Diabeteskranker zu entzündlichen Gewebsschädigungen äußert sich bei der Frau in chronischer Endometritis, wie auch in Vulvitis und Pruritus vulvae. Die dadurch gestörte Kohabitation trägt in gleicher Weise zur Sterilität bei, wie die bei diabetischen Frauen häufig beschriebene Frigidität. *(Henneberg* und *Bickel.) Kraus* führt als weitere Ursache hormonale Störungen an, regressive Veränderungen an der Hypophyse mit Schrumpfung der eosinophilen Zellen. Er beschrieb für die Ovarien Diabetischer nicht nur eine Gewichtsverminderung, sondern beobachtete dabei Schwund der Primordialfollikel, sowie ein Fehlen der Follikelreifung und der Corpora lutea.

Manche dieser Angaben ließen sich durch die Wirkung des Insulins bestätigen. Letztere hebt verschiedene der bezeichneten Veränderungen auf oder vermag sie zu bessern. Dementsprechend läßt sich eine Vermehrung der Schwangerschaften mit Diabetes nachweisen durch den Wegfall der Konzeptionsschwierigkeiten. Dadurch dürften diese als ursächlich bestätigt sein.

* * *

Die Diagnose des Diabetes mellitus in der Schwangerschaft ist nicht nach übereinstimmenden Gesichtspunkten zu stellen. Aus der Fülle von Angaben der Internisten und Geburtshelfer ergibt sich, daß stets eine deutliche Erhöhung des Blutzuckerspiegels verlangt wird, sowie von den meisten Autoren ein verzögertes Abfallen des Blutzuckerspiegels nach Belastung. In der Mehrzahl der echten Diabetes mellitus-Fälle wird Insulin auf den Stoffwechsel wirken, sowie wenigstens ein Teil der klinischen Symptome nachweisbar sein. Als deren wichtigste sind Glycosurie, Gewichtsabnahme, gesteigertes Hunger- und besonders Durstgefühl, große Harnmengen, Neigung zu Pyodermien, zu Pruritus, zu Neuritiden anzusehen.

Von diesen Symptomen verdient das häufigste und auch das älteste, die Glycosurie, die *Willig* 1674 zum erstenmal festgestellt haben soll, besondere Beachtung. Dieses Symptom kann nach der Ansicht fast aller Autoren in der Gravidität als selbständiges Krankheitsbild auftreten und als solches differentialdiagnostische Bedeutung gegenüber dem Diabetes mellitus erhalten: als sogenannte Schwangerschaftsglycosurie. Sie wurde erstmals 1857 von *Blot* beschrieben als spontane Schwangerschaftsglycosurie. In der Folge erwies sich diese als ein recht häufiger Befund mit vielgestaltiger Aethiologie. Deren Bedeutung liegt hauptsächlich in den Merkmalen, die eine Unterscheidung zur Glycosurie bei Schwangerschaft und Diabetes mellitus ermöglichen. *Crook* trennt eine echte Schwangerschaftsglycosurie, die von der ersten Hälfte der Gravidität bis ins Wochenbett hinein anhalten könne, von einer Form ab, die in der zweiten Hälfte der Gravidität auftrete und sich bei Graviden mit Neigung zu schwangerschaftstoxicotischen Veränderungen zeige. Von *Schur* wird im Handbuch von *Halban-Seitz*, 5. Bd., 4. Teil, zur Abtrennung der Schwangerschaftsglycosurie vom Diabetes mellitus bei Graviden folgendes ausgeführt, was m. E. heute noch durchaus gültig und allseitig sein dürfte: Zuckerausscheidung meist geringfügig, alimentär beeinflußbar, ohne ernste Nebenerscheinungen, gegen Insulin refraktär, Blutzuckerbelastungsprobe mit normaler Kurve, Gipfel der glykämischen Kurve niedrig, Zuckerausscheidung auch bei niedrigem Blutzucker. Als ernste Nebenerscheinung höchstens die durch Kohlehydratentzug leicht produzierbare Ketonurie, die *Schur* bei Schwangerschaft aber allgemein vorhanden nachwies.

Die Nomenklatur zur scharfen Abgrenzung dieser beiden Hauptformen ist leider wenig übereinstimmend. Je nach der Wichtigkeit, die einzelne Forscher den festgestellten Unterschieden beigemessen haben, wurden verschiedene Ausdrücke geprägt. Mit insulärem-extrainsulärem Diabetes, pankreatischem und renalem Diabetes, Glycosurie mit oder ohne Erhöhung des Blutzuckers wird die Unterscheidung zu charakterisieren gesucht. Nach *Schenk* kann man trennen zwischen alimentärer Glycosurie, intermittierender Glycosurie, Schwangerschaftsglycosurie mit Hyperglykämie und echtem Diabetes mellitus. Diejenigen Fälle, bei denen die Störung des Kohlehydratstoffwechsels offensichtlich an die Dauer der Schwangerschaft gebunden ist, wird man zweckmäßig als latenten, durch die Gravidität manifest gewordenen Diabetes betrachten oder direkt dem weiten Gebiet der Schwangerschaftstoxikosen zuweisen.

In der Literatur fand ich zwei Fälle, die ein Übergehen einer Schwangerschaftsglycosurie in Diabetes mellitus nach der Gravidität zu beweisen scheinen (*Albers* Zbl. f. Gyn. 1937 Nr. 49 und *Eberlin* 1939 Nr. 38. In diesem zweiten Falle ist allerdings der Nüchternblutzucker mit 160 mgr% etwas großzügig betrachtet!).

Was die Frage der Pankreasstörung in der Gravidität besonders kompliziert, ist die Möglichkeit, daß es sich in vielen Fällen um eine Störung durch die Gravidität handeln kann. So sollen nach *Dietel* im Leberstoffwechsel bei der normalen Schwangeren Reaktionen auftreten, wie sie sonst nur bei schweren Erkrankungen der Leber gefunden werden.

Die Ovarien, die Nebennieren, die Hypophyse, die Thyreoidea wirken bei Graviden mächtig stimuliert. Da kann es nicht verwundern, wenn auch der Inselapparat, dessen Eingeschaltetsein in die Wechselwirkungen der übrigen endokrinen Organe vielfach betont wurde *(Lambie, Macchiarulo, Fischer)*, abnormal und überraschend funktioniert. Wir werden bei unserem eigenen Fall darauf zurückkommen müssen. Unter diesem Gesichtspunkt wird auch die Erscheinung der « transitorischen Insuffizienz des Pankreasinselapparates » zu betrachten sein, mit der *Wiener* Schwangerschaftsglycosurie und Hyperglykämie bezeichnete, die im Wochenbett wieder abklangen.

* * *

Die Indikationsstellung zum ärztlichen Handeln bei einer graviden Diabetica hat sich durch die Behandlungsmöglichkeit mit Inselhormon weitgehend verschoben. Früher wurde wegen der meist schlechten Beeinflussung des gestörten Zuckerstoffwechsels durch eine Schwangerschaft allgemein frühzeitige Unterbrechung gefordert. Heute hat sich die erschreckend hohe Mortalität für Mutter und Kind (Mutter 50 % in den ersten drei Jahren nach der Geburt,

Kind 50 % im Säuglingsalter, nach *Fischer*), die vor der Insulinaera galt, besonders für die Mutter soweit gebessert, daß nicht mehr für jeden offensichtlichen Diabetes das Austragen einer Gravidität abgelehnt werden muß, sondern die Indikation zur Unterbrechung an bestimmte Verhältnisse der Stoffwechselstörung geknüpft werden kann. Nach *Peco* soll unterbrochen werden, wenn Koma droht oder aufgetreten ist, nach *Winter*, wenn weder durch Diät noch durch Insulin die Azidose beseitigt werden kann. Die Resistenz gegen Insulin darf nicht zur Unterbrechung zwingen, da in der Gravidität oft erhöhte Dosen notwendig sind. *Kraul* beschrieb einen Fall, der während der Gravidität insulinresistent war und nach der Entbindung sehr gut auf Pankreashormon ansprach. Vor der Unterbrechung warnt eine Mitteilung von *Albers*, der bei einer Diabetica nach Interruptio im dritten Schwangerschaftsmonat eine kritische Verschlechterung der Stoffwechsellage auftreten sah.

Häufig sorgt die Patientin dafür, daß die Fragestellung sich nicht um die Unterbrechung drehen kann. Immer wieder begegnen wir in der Anamnese von diabetischen Schwangeren den Angaben von Tot- und Frühgeburten. Auch in unserem Fall gehen der jetzigen Schwangerschaft drei andere voraus, von denen eine mit Frühgeburt endete und bei zweien tote Kinder zur Welt gebracht wurden. Die Patientin wünscht unbedingt ein lebendes Kind. Dann dreht sich die Frage des ärztlichen Handelns darum, wie eine möglichst normale Schwangerschaft sichergestellt werden kann und ein lebendes Kind von einer möglichst stoffwechselgeschonten Mutter zur Welt gebracht wird.

Villouta wies für normale Wöchnerinnen nach der Geburt einen etwas höheren Blutzuckerspiegel nach als vor Ende der Schwangerschaft. Diese Erhöhung wird deutlich bei Diabetischen, aber auch bei Eklamptischen. Von manchen Autoren wird diese Erhöhungssteigerung unter der Geburt als Todesursache für den Foet angesehen. Erklärt ist diese Erhöhung nicht. *Rowlry* wies bloß darauf hin, daß die Muskeltätigkeit dafür keine Rolle spielen kann. *Walthard* betrachtet die Hyperglykämie in der Austreibungsperiode als Steigerung des Sympaticotonus entsprechend der allgemeinen Leistungssteigerung. Der Sympaticus läßt dann Adrenalin im Blut vermehren, das die Glykogenausschüttung aus der Leber befördert. Da zudem Diabeteskinder häufig übergewichtig sind (was vielfach als erstes Zeichen eines latenten Diabetes bei der Mutter gewertet wird), so daß mit langer und schwererer Geburt gerechnet werden muß, als bei gesunden Schwangeren, ist die Sectio caesarea zu erwägen. Von einem italienischen Autor wurde nachgewiesen, daß die glykämische Kurve bei Frauen vor und nach der Laparotomie nur verändert ist, wenn es sich um doppelseitig ovarektomierte Patientinnen handelte, was bei Graviden nicht in Frage kommen kann. Gefährlich für die Operation erweist sich nur das Bestehen einer

Azidose. Da jede Operierte dazu neigt, ist bei der Diabetica vor der Schnittentbindung die Azidose energisch zu bekämpfen *(Hagen* u. a.). Wenn keine Azidose besteht, so wird übereinstimmend die Operationsprognose bei Diabetes und Gravidität als gut bezeichnet. Auf die Indikation der Sectio bei unserer Patientin werde ich zurückkommen.

Wenig Gewicht wird im allgemeinen der Frage der Sterilisation solcher Diabeticae beigemessen. Auch bei glücklichem Ausgang einer Gravidität bleibt diese eine schwere Belastung für den Stoffwechsel, was verschiedene Fälle aus der Literatur beweisen, bei denen ein latenter Diabetes durch eine Gravidität manifest wurde. Patientinnen, die trotz Diabetes schwanger werden, sollten genau geprüft werden, wie der spätere Stoffwechselbefund durch die Schwangerschaft und Geburt beeinflußt wurde; hat eine Frau mehrere Kinder geboren, wobei die Stoffwechsellage jedesmal bleibend verschlechtert wurde, ist die Sterilisation angezeigt, bevor die Schwangerschaften den Diabetes zur tötlichen Krankheit steigerten.

* * *

Das therapeutische Vorgehen beim Zusammentreffen von Schwangerschaft und Diabetes geht darauf hinaus, diese Kombination zu beheben: entweder die Schwangerschaft zu unterbrechen oder den Diabetes möglichst zu unterdrücken. Ersteres ist ein Urteil gegen die Existenzberechtigung des Kindes zum vollkommenen Schutze der Mutter. Auf die mögliche Verschlechterung der Stoffwechsellage durch die Unterbrechung wurde oben hingewiesen. Entschließt man sich, die Gravidität weitergehen zu lassen und den Diabetes zu behandeln, so ist dies ein Versuch. Es besteht die Möglichkeit, daß die Gravidität aus erwähnten Gründen später doch noch unterbrochen werden muß, daß ein auftretendes Koma dem Kind oder beiden das Leben kostet oder daß Mutter und Kind bei guter Gesundheit erhalten werden können. Die Sterblichkeit der Kinder ist sehr groß. Zur Erklärung hat man unter anderem den hypoglykämischen Shock herangezogen, der mit seiner Logik eine sehr hübsche Hypothese darstellt. Danach wird das kindliche Pankreas durch das Überangebot an Kohlehydrat im mütterlichen Blut vergrößert und zu gesteigerter Tätigkeit gezwungen. Nach der Entbindung steht für diese übertriebene Arbeitsleistung nur noch der eigene Blutzucker des Kindes zur Verfügung. Dieser wird entsprechend reduziert bis zum Tode an Hypoglykämie. Dies ist um so leichter möglich, als für die ersten Lebenstage eine Hypoglykämie von 48—64 mgr% durch tschechische Forscher u. a. nachgewiesen wurde für normal geborene Kinder!

In der Weiterentwicklung einer Gravidität bei bestehendem Diabetes fallen als Besonderheiten auf die Entwicklung eines Hydramnios und übergewichtiger Früchte, beides außerordentlich häufig. Ersteres scheint die Anteilnahme der Forscher wenig erregt zu haben, während letzteres zu mancher Veröffentlichung Anlaß gab. Während *Kraul* berichtet, daß *Opitz* die großen Kinder Diabetischer damit erkläre, daß die sauere Reaktion des Blutes mit schnellem Wachstum in Zusammenhang gebracht werden könne, nimmt die Mehrzahl der Geburtshelfer die unmittelbare Wirkung durch das großzügige Angebot an Kohlehydraten an. *Lambrecht* weist auf die mütterliche Konstitution hin, die auch bei renalem Diabetes oder bei Fettsucht zu übergewichtigen Kindern führt.

Seit der Insulintherapie sind Riesenkinder wegen mütterlichem Diabetes seltener geworden. Dies mag damit zusammenhängen, daß durch das Insulin die Zuckerangebote reduziert werden können, oft auf das normale Maß. Interessant ist eine Mitteilung von *Fischer*, der vier Fälle von 7-Monatskindern erwähnt, die alle doppelt so schwer waren, als ihrem Alter entsprochen hätte.

In den letzten Jahren haben *v. Verschuer, Falta* u. a. darauf hingewiesen, daß bei den diabetischen Graviden die (rezessive) Vererbung dieser Stoffwechselstörung berücksichtigt werden müsse. Abgesehen davon, daß man einer Diabetica eine Heirat mit einem Diabetiker widerraten wird, dürfte dies keine Folgen haben.

* *
*

Eine Zusammenstellung der wichtigsten Tatsachen aus der Literatur mag hier den verschiedenen verbleibenden Fragen entgegengestellt sein. Während die Schwangerschaftsglycosurie häufig auftritt und fast stets harmlos bleibt, bedeutet die Gravidität bei Diabetischen ein seltenes Ereignis. Dabei sind die Mortalitätsverhältnisse für Mutter und Kind sehr schlecht. Jede Gravidität bedeutet für einen gestörten Kohlehydratstoffwechsel eine Bedrohung. Die Gefahr von Azidose und Koma ist beträchtlich vermehrt. Gegen Ende der Schwangerschaft bessern sich bei der Mutter die Zuckerverhältnisse. Die Geburt steigert den Blutzuckerspiegel, bei Normalen meßbar, bei Diabetischen in viel stärkerem Maße. Die Infektionsgefahr im Wochenbett wird kaum erhöht gefunden gegenüber Gesunden. Die Kinder Diabetischer sind häufig übergewichtig, vor der Insulintherapie oft als Riesenkinder geboren.

Zur Diskussion steht, ob das Gewicht des Kindes neben der Tragzeit auch direkt abhängig sei vom Blutzucker der Mutter oder vom Zuckergehalt des Fruchtwassers (das bei Diabetischen zehnmal mehr Zucker enthalten soll als bei Normalen). Ist Überfunktion des kindlichen Pankreas für die hohe Mortalität verantwortlich? Unser besonderes Interesse zog die Frage auf sich, ob das kindliche

Pankreas den Diabetes der Mutter direkt oder nur indirekt zu bessern vermag, d. h. ob die Plazenta für das Insulin des Kindes durchgängig sei. *Holzbach* wies darauf hin, daß die meistens beobachtete Besserung des mütterlichen Diabetes gegen Ende der Schwangerschaft dadurch erklärt werde, daß vom Kind selber produziertes Insulin in den Stoffwechsel der Mutter wirksam übertrete. Dagegen richtet sich die Ansicht von *Schloßmann,* daß das Molekül des Insulins zu groß sei, um die Plazenta passieren zu können. Die günstige Wirkung der reifenden Frucht wird dadurch erklärt, daß der Foet von dem Überfluß der Mutter einen gesteigerten Anteil für sich selber verwenden könne und so den Blutzucker der Mutter entlaste. Für beides wird ein funktionierendes kindliches Inselsystem vorausgesetzt, was anatomisch und physiologisch bestätigt werden konnte. Nach *Paroli* wird der Foet vom 5. Monat weg eigenes Insulin produzieren. Dazu ist zu erwähnen, daß *Schur* und *Herman* in der Plazenta kein Insulin finden konnten.

* * *

Bevor wir auf die Erörterung der eigenen Beobachtungen eingehen, bei der wir den Insulinübertritt vom Kind auf die Mutter prüfen wollten, seien unsere Überlegungen ausgeführt, die zu dem dann eingeschlagenen Weg führten. Nach Schilderung der Methode sind noch verschiedene Momente zu diskutieren, die die gefundenen Resultate in störendem Sinne beeinflussen konnten.

Ich habe mir gedacht, daß die Manifestierung des Insulinübertrittes vom Foet auf die Mutter sich vielleicht in Unterschieden der Blutzuckerverhältnisse am Uterus selbst nachweisen ließe. Entsprechend dem Verlauf des Blutes in den mütterlichen Arterien zum graviden Uterus, dortigem Säfteaustausch mit der Frucht und Abtransport durch die Uterusvenen habe ich für die zu untersuchenden Insulin-Blutzuckerverhältnisse vier Stationen willkürlich angenommen: 1. Blut der mütterlichen Uterusarterien, 2. Blut der kindlichen Nabelvene, 3. Blut der Nabelarterie und 4. der mütterlichen Uterusvene. Rein theoretisch könnte erwartet werden, daß die Werte zwischen 2 und 3 absinken. Dann hat der Foetus für seinen eigenen Bedarf Blutzucker verbraucht, die zu ihm hinführenden Gefäße enthalten ungefähr gleiche Mengen, die abführenden Gefäße unter sich ebenfalls ungefähr gleiche Werte, die natürlich entsprechend dem Verbrauchten verringert sind. Es könnte aber die Erniedrigung auch zwischen 3 und 4 stattgefunden haben, wobei die Überlegung am ungezwungensten scheint, daß der Foet einer graviden Diabetica über seinen eigenen Bedarf hinaus Insulin produziert hat und dies durch die Nabelarterie und Plazenta an die Mutter abgab, so daß der Blutzuckergehalt während der Passage durch die Uterusmuskulatur absank und in der Uterusvene entsprechend tiefer gefunden wird als in der Nabelarterie.

Diesen Überlegungen konnten keine praktischen Versuche folgen, da ich keine Möglichkeit sah, die entsprechenden Bestimmungen durchzuführen. Als in der Beobachtung des eigenen Falles die Indikation zur sectio caesarea gestellt werden mußte, bot sich ein Weg, unter etwas veränderten Voraussetzungen die Verhältnisse praktisch zu überprüfen. Es konnte der Blutzuckergehalt in Uterusarterie und -Vene bei eröffnetem Abdomen, aber intaktem Fruchtträger, bestimmt werden, die Frucht entwickelt, in den Nabelgefäßen die Glykämie kontrolliert und zuletzt nach Entfernung der Frucht wieder die ersten Bestimmungen ausgeführt werden. Vornehmlich die Bestimmungen aus den Uterusvenen mußten durch den Unterschied der Zuckerbefunde, je nachdem sich das Blut im Säfteaustausch mit der Frucht befand oder den entleerten Fruchtträger durchströmt hatte und von foetalen Verhältnissen unbeeinflußt war, die Einflüsse durch das Kind ergeben. Ein besonderer Vorteil besteht darin, daß nur eine sehr kurze Spanne Zeit benötigt wird, um bei freigelegtem Uterus ein Kind durch Schnitt zu entbinden.

Unser methodisches Vorgehen bei dieser sectio caesarea war im einzelnen folgendes: Es wurde ein genaues Programm schriftlich niedergelegt, in welchem Zeitpunkt der Operation jeweils die betreffende Blutentnahme zur Zuckerbestimmung zu erfolgen hatte. Für diese Reihenbestimmungen bot das Vorgehen mit dem Zeiß-Ikon-Kolorimeter nach Crezelius-Seifert große praktische Vorteile und kam deshalb zur Anwendung, trotzdem diese Methode sorgfältigste Ausschaltung der verschiedenen Fehlerquellen verlangt, um reproduzierbare Werte zu ergeben.

Vor der Operation wurde für jede Bestimmung bereitgestellt: eine Rekordspritze, ein leeres Schälchen, eine 0,2-cm-Maßpipette, ein Reagenzglas mit 1,8 ccm destilliertem Wasser. Die Bestimmungen erfolgten so, daß aus dem betreffenden Gefäß einige Kubikzentimeter Blut punktiert wurden, die Spritze in das Schälchen entleert, daraus sofort mit der Maßpipette 0,2 ccm aufgesogen und in das Reagenzgläschen zum destillierten Wasser gegeben. Damit wurde vom Operationssal ins Labor gewechselt und die Bestimmungen entsprechend den Vorschriften mit peinlicher Genauigkeit durchgeführt.

Unser Plan, der die Bestimmungen in nachstehender Reihenfolge voraussah, wurde genau eingehalten und erwies sich als zweckmäßig: Eröffnung des Abdomens und Aufsuchen einer arteria uterina durch Palpation. Die Arterie wird mit dünner Nadel in stark schräger Richtung punktiert und blutet nach Entfernung der Nadel nicht, da der schräge Stichkanal durch den Innendruck des Gefäßes komprimiert wird. Dann wird eine Uterusvene punktiert, die womöglich im Gebiet der Plazentarstelle außen auf dem Uterus verläuft. Darauf Schnitt durch die Uterusmuskulatur und Ent-

wickeln des Kindes. Sofort müssen die Nabelgefäße punktiert werden, da die Aspiration von sicher aus einer arteria umbilicalis stammendem Blut nur solange keine besonderen Schwierigkeiten bietet, als die Nabelschnur noch pulsiert. Ich habe die Punktion der Nabelvenen und -Arterien im Gebärsaal vorausgehend längere Zeit geübt, so daß sie rasch und zuverlässig vor sich ging. Dies ist von besonderer Wichtigkeit, da kein Operateur den Zeitpunkt für günstig hält, eine Schnittentbindung zu unterbrechen, wenn das Kind entwickelt daliegt und die Nabelschnur pulsierend durch die Bauchwunde an die noch festsitzende Plazenta führt. Nach Abnabelung und Entfernung der Plazenta wird die Uteruswunde versorgt und dann die Punktion der uterinen Gefäße in gleicher Weise wiederholt. Das Auffangen von Fruchtwasser zur Bestimmung seines Zuckergehaltes war bei unserer Fragestellung nicht von Bedeutung.

Die Möglichkeit, das Pankreashormon selber zu bestimmen, war mir leider nicht geboten. Sonst wäre es vielleicht möglich, durch die Bestimmung des Insulins im Nabelarterienblut und im Retroplazentarblut (besser als im Uterusvenenblut bei noch haftender Plazenta!) während der Schnittenbindung das Problem des Insulinübertrittes vom Foet auf die Mutter quantitativ und direkt lösen zu können, während die bei uns durchgeführten Untersuchungen nur qualitativ angehen konnten und zudem auf das Insulin nur durch seine Wirkung auf den Blutzucker retrospektiv geschlossen werden konnte. Deshalb müssen vor der Betrachtung der gefundenen Resultate möglichst alle andern Faktoren berücksichtigt werden, die den Blutzuckerspiegel ihrerseits beeinflussen konnten.

Es fehlt in der Literatur nicht an Mitteilungen, wo veränderte Kohlehydrattoleranz als Störungen extrainsulärer Natur beschrieben werden. In erster Linie sind hier primäre Veränderungen anderer endokriner Organe zu erwähnen. *Wüllenweber* beschrieb verschiedene Erkrankungen der Schilddrüse und Nebennierengeschwülste, bei denen Diabetes als Symptom aufgetreten war, so einen Thyreoidea-Abszeß, Basdedow'sche Erkrankung, ein Schilddrüsenadenom, sogar eine Schußverletzung der Thyreoidea mit Hyperthyreoidismus und Hyperglykämie im Gefolge. *v. Noorden* stellte abnorm hohe Kohlehydrattoleranz fest bei Morbus Addisoni. *Kaufmann* fand ebenfalls ungünstige Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch Hyperfunktion von Thyreoidea, des ganzen chromaffinen Systems und von der Hypophyse. *Vogt* stellte einen Antagonismus zwischen Insulin einerseits zu Adrenalin und Hypophysin andererseits fest. *Coppo* konnte einen Einfluß im Sinne der Hyperglykämie von Thymus- und Lymphdrüsenextrakten beobachten, *Ferranini* entsprechend von Epithelkörperchenextrakt. Besonders zahlreiche Veröffentlichungen äußern sich zu der Frage der Wechselbeziehungen von Ovarium und Pankreas. 1928 gaben *Ra-*

thery, Kourilsky und *Gibert* insulinähnliche Wirkung der Ovarialpräparate an, *Kaufmann* 1929 insulinantagonistische. Durch *A. Hoffmann-Bang* wurde 1930 eine Vereinbarkeit dieser Angaben befürwortet, indem er auf Grund eigener Untersuchungen dem Insulin sowohl Hemmung wie Aktivierung der Ovarialhormone zuschrieb und betonte, daß dieser Einfluß durch direktes Angreifen am Ovar erfolge. Eine klare Beantwortung dieser Frage dürfte noch ausstehen, hat doch *E. J. Kraus* im Stöckel'schen Handbuch der Gynäkologie ohne abschließendes Urteil die verschiedenen Ansichten aufgeführt. Über den endokrinen Einfluß der Plazenta auf innersekretorische Gleichgewichtsstörungen hat sich besonders *Seitz* geäußert. Er nimmt dabei prinzipiell eine Schädigung des Inselapparates an, wie sie der häufigen Verschlimmerung eines Diabetes in der Gravidität entspricht.

Neben dieser direkten Beeinflussung der Kohlehydratverhältnisse im Blut durch endokrine Wechselwirkungen verlangen noch andere Faktoren Beachtung, wie Nahrungsaufnahme, Zufuhr von Vitamin B_1, Verletzungen, Blutungen, Shock, Operation, Narkose. Auf die Wichtigkeit der psychischen Insulte haben besonders *Umber* und *Rosenberg* hingewisen. Diese Faktoren greifen einerseits ineinander, wie Narkose = Operation = Verletzung, andererseits wirken sie ebenfalls auf Umwegen über endokrine Veränderungen, wie Sympaticusreizung = Adrenalinausschüttung = Insulinhemmung. *W. A. Oppel* bezeichnet die postoperative Azidose geradezu als « kleinen chirurgischen Diabetes » und führt zur Erklärung an, daß die Schmerzen und psychische Aufregung Hyperadrenalinämie mit Unterdrückung der Insulinsekretion verursachen.

In unserem Falle wurde bei einer diabetischen Gravida die Schnittentbindung ausgeführt und dabei Blutzucker aus Uterusgefäßen bestimmt. Welche von den obgenannten Faktoren, abgesehen vom Einfluß des Pankreashormons, können während dieser Schnittentbindung die Blutzuckerverhältnisse geändert haben? Die Beantwortung dieser Frage aus den vielen Einzelmitteilungen ist von größter Schwierigkeit und muß ihrer Art nach völlig hypothetisch sein. Eine quantitative Beurteilung ist unmöglich, erübrigt sich aber auch, weil meine Resultate von vornherein nur qualitativ ausgewertet werden können.

Ein besonders blutzuckersteigernder Einfluß während der Operation wird übereinstimmend der psychischen Erregung vor der Narkose zugesprochen. (*Umber* und *Rosenberg, Katsch, Cannon, Oppel* u. a.) Diese muß in unserem Falle um so mehr berücksichtigt werden, als im Hinblick auf eine eventuelle Asphyxie des Kindes kein Morphium zur Operationsvorbereitung gegeben worden war. Eine eigentliche Schockwirkung, in deren Verlauf ja besonders hohe Blutzuckersteigerungen beschrieben werden, war bei unserer Patientin nicht vorhanden, ihr Verhalten entsprach dem allgemeinen

bei ruhigen Frauen. Besondere Beachtung verdient m. E. die Tatsache, daß die Nahrungsaufnahme wegen der Operation eine Unterbrechung erfährt. Die Hungerazidose ist allgemein bekannt und kombiniert sich mit dem Effekt der Narkose.

Die Narkose wurde mittels Äther und Tropfmaske herbeigeführt. Deren Einfluß im Sinne der Azidosebegünstigung wurde besonders für die Operation am Zuckerkranken stets betont. *E. Schneider* erklärt dies folgendermaßen: Der mit Zunahme der Säuerung steigende Wert für diffusiblen Zucker steigt an, daß die Kohlehydrate aus ihren Verbindungen mit dem Eiweiß des Plasmas und den Proteinen verdrängt und so in eine Form übergeführt werden, wie sie die Zelle nicht verwerten kann. Dazu tritt das Operationstrauma.

Für unseren Fall verlangt die direkte innersekretorische Beeinflussung des Blutzuckers wesentliche Beachtung, wird doch gerade bei einer Schnittentbindung der Augenblick der Geburt mit der raschen Entfernung von Frucht und Plazenta tiefgreifende Veränderungen der inkretorischen Verhältnisse verursachen. In der schon oben zitierten Arbeit von *Kaufmann* schreibt dieser: « Mit dem plötzlichen Abfall von Hypophysenvorderlappen und Ovarialhormon im Wochenbett vermindert sich der Einfluß wirksamer Gegenkräfte des Insulins.» Ich glaube, die Tatsachen erschöpfen sich mit der Feststellung, daß sichere Einflüsse bestehen. Wie sich diese abspielen, darüber habe ich keine einwandfreien Angaben finden können. Besser bekannt dürfte der Adrenalineffekt als weiterer Einfluß endokriner Wirkstoffe sein. Dieser kann sich als direkte Reizung des Bauchsympaticus bei der Operation einstellen oder auf den früher genannten Umwegen und dürfte auch bei unserem Falle zur Wirkung gelangt sein.

Nach dieser Berücksichtigung der verschiedenen Momente, die meine Rückschlüsse auf das Insulin aus den Blutzuckeruntersuchungen beeinflußt haben können, da sie selbst auf den Blutzucker wirken, gehe ich auf den eigenen Fall ein.

* * *

Eigene Beobachtung.

Frau M. B.-E., geboren 1908, Ehemann Zementfabrikarbeiter.

Familienanamnese: Vater und zwei seiner Brüder leiden an Fettsucht. Mutter, drei Brüder und Ehemann gesund.

Persönliche Anamnese: Geburtsgewicht zirka 4000 Gramm, schon in früher Jugend sehr fett. Als Kind: Masern. Während der Schulzeit eine Urticaria. Vom 15.—24. Jahr häufig Ohnmachtsanfälle. Menarche mit 14 Jahren. Während der ersten Jahre

unregelmäßige Perioden, stets ohne Beschwerden. 1925 eine zweite Urticaria, seither keine mehr. 28jährig heiratet die Patientin. Sie wog damals 82 kg und war sehr adipös. Ein Kind von mittlerer Größe 1936 normal geboren, nachdem ein Jahr vorher ein Abort im zweiten Monat sich eingestellt hatte. Das Kind war nicht übertragen, tot, ohne Zeichen von Mazeration. 1938 wieder normale Schwangerschaft und Geburt. Die Hebamme will die kindlichen Herztöne noch während der Geburt gehört haben. Kind von mittlerer Größe kommt tot zur Welt. Der Hausarzt fand damals Urin normal, (Zucker negativ) und ließ das Kind pathologisch-anatomisch untersuchen, weil er keine Erklärung für die Totgeburt fand. Der Bericht gab außer zu kurzer Nabelschnur keine krankhaften Befunde an. Die zu kurze Nabelschnur mußte als Todesursache angenommen werden.

Jetziges Leiden: Im August 1939 begann Patientin abzumagern, so daß es ihrer Umgebung allgemein auffiel. Die Perioden waren normal, die letzte am 8. Dezember 1939. Nach Eintritt der Gravidität verspürte Patientin häufig Durst, genau wie er bei den andern Graviditäten bestanden haben soll. Die früher aufgetretene lange und heftige Emesis gravidarum soll bei dieser Schwangerschaft überhaupt nicht bestanden haben. Erste Kindsbewegungen sind der Patientin nicht genau bekannt, sollen aber nach etwa fünf Monaten aufgetreten sein. Mit der Gravidität zusammenfallend gibt die Patientin eine seit Februar 1940 erhöhte Kariesbereitschaft an. Kein vermehrter Harndrang, keine Parästhesien. Während des Winters sollen bei Kälte und Nässe Interkostalschmerzen links aufgetreten sein.

Ebenfalls im späteren Winter war die Patientin beim Augenarzt. Dieser verschrieb wegen Weitsichtigkeit eine Brille, die die Störung zum Verschwinden brachte. Der Augenhintergrund bot damals (16. XII. 39) keine Anhaltspunkte für Diabetes. Schon als Kind wie auch jetzt nie Schweiße, trotz der Adiposität. Im Februar 1940 wegen ihrer Schwangerschaft in ärztliche Kontrolle. Dabei Glycosurie und Hyperglykämie festgestellt.

Status präsens: 162 cm hohe Patientin. von ruhigem, gleichmäßigem Benehmen.

Kopf: Hellrote Hautfarbe des Gesichtes, Haut schlaff, mit mäßigem Fettpolster. Augen reagieren auf Licht und Konvergenz sowie konsensuell normal. Cornealreflex beidseits deutlich. Die Sensibilität der ganzen Körperhaut ist leicht gestört, indem der Stecknadelkopf immer wieder als Fingerkuppe gedeutet wird. Die Zähne fehlen zum großen Teil, die restlichen zeigen fast ausnahmslos kariöse Stellen und Zahnhalsaffektionen. Zunge feucht, nicht belegt, etwas rissig.

Hals: Obere Cervicaldrüsen etwas verhärtet. Nicht dolent.

Thyreoidea gut abgrenzbar, nicht vergrößert.

Thorax: Normale Wölbung, kein axialer Stauchungsschmerz.

Lungen: Gewohnte Grenzen und normale Geräusche.

Herz: Etwas nach links verbreitert durch Zwerchfellhochstand, keine pathologischen Töne. Mammae gut entwickelt, Kolostrum beidseits positiv.

Abdomen: Durch eine Gravidität stark vorgetrieben. Keine pathologischen Palpationen, Nierenlogen frei. Obere Bauchdeckenreflexe schwach, untere fehlen. Kind in erster Schädellage, Kopf frei beweglich über Beckeneingang. Herztöne deutlich.

Obere Extremitäten: Normale, aber schwache Reflexe.

Untere Extremitäten: Im Liegen ohne Oedeme, die beim längeren Stehen aber auftreten. Am linken Unterschenkel, unterhalb Knie Innenseite großes Varizenbündel. Patellarreflexe nicht auslösbar, Achillesreflexe angedeutet. Babynsky und Oppenheim ohne Reaktion.

Blutdruck: 130/90.

Blutzucker: 150 mgr%.

Urin: Zucker +, Eiweiß —, Spez. Gewicht hoch.

Diagnosen: Diabetes mellitus, Gravidität.

* * *

Es fällt schwer, die verschiedenen Symptome und Angaben nach ihrer Ursache und Herkunft zu werten, da sowohl der Diabetes wie die Schwangerschaft im Stoffwechsel der Frau einschneidende Änderungen hervorrufen. Nach meiner Ansicht liegen die Verhältnisse folgendermaßen:

Patientin hat eine familiäre Belastung punkto Stoffwechselstörung, geäußert in der Fettsüchtigkeit ihrer Vorfahren väterlicherseits und bei ihr selber. Den Beginn des Diabetes ist man geneigt, mit der auffälligen Abmagerung vor einem Jahr anzusetzen. Daß bei der ersten Totgeburt ein manifester Diabetes bestand, ist wegen der Urinkontrolle durch den Hausarzt, der damals normale Urinbefunde erheben konnte, nicht wahrscheinlich. Bei diesem Diabetes, der als seit einigen Monaten manifest angenommen wird, erfolgt im Dezember Konzeption. Damals keine diabetischen Symptome des Augenhintergrundes, weil die Erkrankung noch nicht lange genug bestand. Kariesbereitschaft und Polydipsie können höchstens teilweise der Stoffwechselstörung zugeschrieben werden, da diese bei andern Graviditäten ebenso stark bestanden haben sollen.

Auffällig war das Fehlen klinischer Symptome durch das Pankreas in erheblicher Auswirkung und der ungestörte Verlauf der Gravidität. Die Stoffwechsellage mag aus den zuletzt beigefügten Kurven ersichtlich werden, die unsere vielfachen Untersuchungen

nach verschiedenen Gesichtspunkten bearbeiten. Die Ergebnisse, die besonderes Interesse verdienen, seien hier im Zusammenhang erwähnt.

* * *

Als erstes fällt die ungeheure Labilität des Blutzuckers auf. Dessen Werte wurden nüchtern mit dem Zeiß'schen Apparat nach Crezelius-Seifert bestimmt. Sie zeigen ein zügelloses Auf und Ab. Bei wochenlang gleichbleibend vorsichtiger Nahrungsaufnahme sind sie bald tief und bald so hoch, daß Insulin gegeben werden muß. (Vgl. Kurve 1.) Das Insulin wirkt vorzüglich. Mit Ausnahme der hohen Zacke vom 5. VII. 40 senkte das Inselhormon in bescheidensten Dosen den Blutzucker erheblich. Trotz dieser stets vorsichtigen Dosierung traten beträchtliche Stürze in der Blutzuckerkonzentration auf. Es schien, als ob die Wirkung in ihrer Intensität oft ganz verschieden gewesen wäre. (Vgl. Kurve 2.) Dies läßt sich vielleicht ursächlich mit der oben genannten Labilität der Werte in Zusammenhang bringen.

Als drittes Kuriosum verdient die Unabhängigkeit des Allgemeinbefindens vom Blutzucker Beachtung. Geradezu stereotyp gab die Patientin an, sie fühle sich wohl, sie spüre die Kindsbewegungen gut, wobei oft Blutzuckerwerte über 200 mgr% gefunden worden waren, die keinerlei Durstgefühl oder Juckreiz hervorgerufen hatten. Mehr als einmal traten im Gegensatz dazu deutlich hypoglykämische Werte auf, ohne irgendwelche hypoglykämische Symptome nach sich zu ziehen. Eine andere Erklärung, als daß sich nicht nur das subjektive Wohlbefinden vom Blutzuckerwert unabhängig gemacht hatte, sondern auch der Stoffwechsel aller Organe, einschließlich des Gehirnes, vermögen wir nicht zu geben. Aus diesem Grund haben wir darauf verzichtet, auf verstärkte Zufuhr durch gespritzten Traubenzucker Gewicht zu legen.

Des weitern mußte uns die Unabhängigkeit der Glycosurie vom Blutzucker auffallen. Die Patientin schied regelmäßig Zucker aus, solang die tägliche Kohlehydratdosis nicht weniger als 80 Gramm betrug, was nur während Einstellversuchen der Fall war. Die Zuckerausscheidung erfolgte ebenso konsequent mit aktiver Zuckerbilanz. Alles übrige war regellos. Bei hohem oder niederem Blutzucker hohe oder niedere Harnzuckermengen. Mit Insulin oder ohne: viel oder wenig Tagesverlust an Zucker. Sogar als der Blutzuckerwert sich im Bereiche der Hypoglykämie befand, schied die Patientin Zucker im Urin aus. Die korrespondierenden Kurven illustrieren diese Verhältnisse deutlich. (Vgl. Kurve 5.—7.)

Als besonders glücklichen Umstand konnten wir während des ganzen Verlaufes vor der Geburt keine Anzeichen einer Azidose

oder einer drohenden Azidose feststellen. Wegen der aktiven Zuckerbilanz während unserer wochenlangen Diät, wegen des Fehlens von Ketokörpern, wegen des Wohlbefindens der Mutter sowie des normalen Fortschreitens der Schwangerschaft haben wir darauf verzichtet, durch Einstellversuche einerseits ein genaues Bild über die vorhandene Zuckertoleranz zu gewinnen, bevor das Kind in lebensfähigem Alter war. Andererseits haben wir dadurch eine Gefährdung des Kindes durch solche diagnostische Maßnahmen vermieden. Erst als die Schwangerschaft im achten Monat normale Fortschritte machte, wurde der Diabetes quantitativ untersucht. Durch eine starke Beschränkung der Kohlehydrate gelang es, den Zucker aus dem Urin gänzlich zum Verschwinden zu bringen. Sofort trat Azidosegefahr auf mit Azeton und Azetessig im Harn. Vorsichtiges Steigern der Kohlehydrate, die wir in Form von Grahambrot gaben, bis 110 g (gleich 48,9 g K. H.) ergab keine Spur von Ketokörpern mehr bei wechselnder Harnzuckerausscheidung, die aber mit durchschnittlich 10 g täglich als bescheiden zu betrachten war. Dabei zeigte auch der Blutzucker nur geringe Erhöhungen gegenüber Normalwerten.

So näherte sich unter relativ günstigen Verhältnissen der Geburtstermin. Die Indikationsstellung zu deren Verlauf wurde vielfach überdacht. Der Diabetes, der durch Insulin und Diät beeinflußt werden kann, auch während einer Schwangerschaft, bietet an und für sich keine Indikation zur Schnittentbindung. Wenn wir uns doch zu dieser entschlossen, gab besonders die Anamnese den Ausschlag. Zwei totgeborene Kinder, scheinbar normal, abgesehen von zu kurzer Nabelschnur. Sollte wieder eine Nabelschnurabnormität vorliegen, so ließ sich deren Gefahr durch sectio caesarea herabmindern. Wir waren uns durchaus bewußt, durch die Operation die bestehende Azidoseneigung weiter zu fördern, konnten aber hoffen, bei der klinischen Beobachtung die ersten Symptome eines allfälligen Komas fassen zu können. Der Verlauf gab uns recht: Bei der Operation zeigte die Nabelschnur zwar normale Länge, aber einen wahren Knoten.

Bevor durch die geplante Schnittentbindung der Fall weiteren Überprüfungen entzogen wurde, haben wir die Blutzuckerbelastungsprobe vorgenommen. Die Patientin bekam zum Frühstück 100 g Zucker. Nachdem die Blutzuckerwerte vier Stunden später von 330 mgr% immer noch nach oben gingen, wurden 10 Einheiten Insulin gegeben, worauf der Blutzucker rasch auf 90 mgr% herabfiel.

Vielleicht harmoniert unsere Diabetestherapie mit internistischen Ansichten nur teilweise. Der glückliche Ausgang berechtigt aber zu deren Propagierung. Wir haben während Wochen täglich in fünf Bestimmungen die prozentuale und gewichtsmäßige Harnzuckerausscheidung, sowie wöchentlich zweimal den Nüch-

ternblutzuckerwert bestimmt. Unter dieser genauen Kontrolle haben wir der Patientin die Kohlehydrate nur mäßig beschnitten, Insulin nur bei beträchtlicher Steigerung des Blutzuckers verabreicht und die Glycosurie in Kauf genommen, bei fehlender Azidose und positiver Zuckerbilanz.

Der Geburtstermin ließ sich für den 17. September 1940 errechnen. Mit der geplanten Schnittentbindung warteten wir nicht so lange, sondern operierten acht Tage vorher. Dieses verfrühte Vorgehen entsprach dem Mittelweg zwischen dem Bedürfnis, die Lebensfrische des Kindes möglichst sicher zu stellen, und dem Wunsch, das kindliche Pankreas nicht bis zur kräftigen Überfunktion sich entwickeln zu lassen. Dadurch hofften wir, der Todesgefahr durch hypoglykämischen Shock beim Neugeborenen etwas begegnen zu können.

Weiter vorn habe ich darauf hingewiesen, welche wichtigsten Fragen zum vorliegenden Problem aus der Literatur unerklärt offen stehen. Besonderes Interesse zog die Ansicht *Holzbachs* auf sich, ob kindliches Insulin innerhalb des mütterlichen Diabetesorganismus zur Wirkung gelangen könne. Es galt demnach, abzuklären, ob dieses die Plazentaschranke zu durchdringen vermöge. Durch folgende Untersuchung während der Operation hoffte ich, zum Ziel zu gelangen:

Blutzuckerbestimmung im Blut der Uterusvene vor Entfernung der Frucht, bei intaktem Uterus, und zweite Messung nach entleertem Fruchtträger. Die Differenz dürfte der kindlichen Einwirkung entsprechen, mit Berücksichtigung all der Vorbehalte, die im Vorangehenden gegen diese Methode der Insulinuntersuchung angeführt worden sind. Ohne bestimmte Fragestellung haben wir interessehalber noch fünf weitere Zuckerbestimmungen bei der Mutter vorgenommen:

Vor und nach der Operation je eine aus dem Fingerblut, während der Operation noch aus dem Blut der arteria uterina, sowie aus der Nabelarterie und der Nabelvene des Kindes.

Dank genauer Vorbereitung der Reagenzröhrchen zur Zuckerbestimmung sowie genauer Fixierung des Zeitpunktes jeder jeweiligen Blutentnahme zur Blutzuckerbestimmung (vgl. S. 8 u. folg.) war es möglich, die Bestimmungen durchzuführen, ohne den Operationsverlauf wesentlich zu stören oder zu verlängern. Es ist dabei zu erwähnen, daß die Bestimmungen mit größter Sorgfalt durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse lauten folgendermaßen:

Blutzucker 7. IX. 40 vor der Operation .	145	mgr%
aus der arteria uterina	140	„
aus der vena uterina mit Foet . .	138	„
aus der vena uterina ohne Foet . .	167	„

aus der vena umbilicalis . . .	105	mgr%
aus der arteria umbilicalis . . .	111	„
nach der Operation	228	„

Auffallend ist das deutliche Ansteigen der Blutzuckerkonzentration im Verlauf der Operation. Die kurz vor der Operation vorgenommene Bestimmung aus Fingerkuppenblut war mit 145 mgr% fast normal, nach der Operation ebenfalls aus der Fingerkuppe mit 228 deutlich erhöht. Dies widerspricht einerseits der Angabe italienischer Autoren, wonach die glykämische Kurve bei Frauen vor und nach der Laparotomie nicht verändert sei, außer nach doppelseitiger Ovarienentfernung, andererseits der Angabe von *Villouta*, wonach normale Geburt den Blutzucker nur sehr wenig (innerhalb normaler Werte) nach oben verschiebe. Zur Erklärung müssen wir die in unserem Fall stets gesehene Labilität des Kohlehydratstoffwechsels annehmen. Daß neben der Wirkung der Äthernarkose noch manchen anderen Einflüssen Rechnung getragen werden muß, ist früher auseinandergesetzt worden.

Als wichtigsten Befund berücksichtigen wir zuerst die Differenz zwischen Uterusvenenblut mit und solchem ohne Foetusblut. Diese Differenz dürfen wir hauptsächlich dem Einfluß der Frucht zuschreiben, der im Vordergrund unseres Interesses steht.

Das Uterusvenenblut enthält 20 % mehr Blutzucker, wenn der foetale Kreislauf ausgeschaltet ist, als wenn sich das Blut der Frucht im Säfteaustausch mit demjenigen der Mutter befindet. Für diese Erscheinung, daß nämlich der Foet durch seinen Stoffwechsel den Blutzuckergehalt bei der Mutter günstig beeinflußt, gibt es zwei Erklärungen in der Literatur. Nach derjenigen von *Holzbach* gibt die Frucht einer Diabetica mit zunehmender Reife Insulin an die Mutter ab. Das Überangebot an Kohlehydrat im mütterlichen Blut bringt die Frucht dazu, einerseits mehr Insulin zu bilden, auch vermehrt mütterliche Kohlehydrate abzubauen und in Fett umzuwandeln, was die sehr gute Fettentwicklung oder Übergewichtigkeit dieser Kinder erklärt, und andererseits direkt Insulin an die Mutter abzugeben.

Demgegenüber behauptet *Lambie*, Insulin gehe vom Foet nicht auf die Mutter über, sondern der günstige Einfluß einer fortgeschrittenen Schwangerschaft auf einen bestehenden Diabetes beruhe nur darauf, daß die gereifte Frucht Kohlehydrate in vermehrten Mengen dem mütterlichen Kreislauf entziehe und dadurch günstig auf diesen wirken könne. *Schloßmann* glaubt, diese Ansicht mit dem Hinweis stützen zu können, daß das Insulinmolekül zu groß sei, um die Plazenta passieren zu können.

Letztere Ansicht paßt zu unseren obigen Resultaten nicht. Sie würde verlangen einen Blutzuckergehalt in der Nabelvene wie ungefähr im mütterlichen Kreislauf, dann eine starke Senkung inner-

halb des kindlichen Körpers, was sich in einem entsprechend erniedrigten Wert in der Nabelarterie zeigen sollte. Unsere Ergebnisse zeigen aber beinahe gleiche Werte in Nabelarterie und Nabelvene. Unerwarteterweise sogar in der Arterie einen um ein geringes erhöhten Wert. Dies widerspricht den Angaben von Bruno *Levy*, es widerspricht auch jeder Erwartung und kann schwer erklärt werden. Jedenfalls ist ein gesteigerter Zuckerabbau mit größter Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Ich möchte deshalb der oben beschriebenen Ansicht von *Holzbach* beipflichten. Aus unseren, während der Kaiserschnittsoperation gewonnenen Resultaten läßt sich kaum ein anderer Schluß ziehen, als daß die Besserung des mütterlichen Diabetes durch ein Übertreten von Insulin auf die Mutter zustande gekommen ist. Wenn die Vena uterina vor der Entfernung der Frucht bedeutend viel weniger Zucker in ihrem Blut enthält, als nach der Geburt, ein gesteigerter Abbau im kindlichen Organismus aber nicht gefunden werden konnte, so dürfte dieser Abbau innerhalb der Muskulatur der Gebärmutter, die auch bei einer Sectio als sehr stoffwechselerregt betrachtet werden muß, stattgefunden haben unter dem Einfluß des kindlichen Insulins. Ich möchte hier nochmals auf die von Seite 9 bis 11 möglichst allseitig angeführten Fehlerquellen hinweisen, alle die Momente, die ihrerseits den Blutzucker beeinflussen können, ohne insulärer Natur zu sein. Aber auch bei vollkommener Würdigung dieser verschiedenen Momente ist die im Venenblut gefundene Differenz von 20 % so hoch, daß es als wahrscheinlich angesehen werden kann, daß das Insulin mit seiner rasch manifest werdenden Wirkung in wesentlichem Maße beteiligt ist. Während der Operation ist der Blutzuckerwert um 83 mgr% gestiegen. Die Zeit zwischen diesen beiden Bestimmungen betrug vier Stunden. Um nervöse Einflüsse möglichst auszuschalten, respektive in gleicher Intensität wirken zu lassen, haben wir mit der postoperativen Blutzuckerbestimmung gewartet, bis die Patientin die Bewußtlosigkeit der Narkose überwunden hatte. Ich darf wohl annehmen, daß diese Steigerung um 80 mgr% sich auf die vier Stunden mehr oder weniger gleichmäßig verteilte und nicht ausgerechnet in den wenigen Minuten zwischen erster und zweiter Uterusvenenpunktion sich abspielte. Daraus ergibt sich, daß die Steigerung zum Teil darauf zurückgeführt werden kann, daß die Bestimmung im Uterusvenenblut nach Entfernung der Frucht zeitlich natürlich etwas später erfolgte als die Bestimmung mit haftender Plazenta. Immerhin sind durch dieses Ansteigen der Blutzuckerkonzentration während und durch die Operation weitere extrainsuläre oder insuläre Faktoren in meine Untersuchung hineingeraten, die eine vorsichtige Beurteilung der Resultate verlangen.

* * *

Zum Verlauf der Operation sind keine Besonderheiten zu erwähnen. Wegen der Lebensfrische des Kindes wurde die Mutter ohne Morphiumvorbereitung der Äthernarkose unterzogen. Im Röntgenbild hatten wir uns vorgängig der Sectio überzeugt, daß das Kind normale Schädel- und Extremitätenknochen zeigte. Der Blutverlust bei der Operation war gering. Das Fruchtwasser schien getrübt, vielleicht durch Mekonium. Die oben beschriebenen Blutentnahmen gingen so rasch vor sich, daß von einer wesentlichen Verzögerung der Operation nicht die Rede sein konnte.

Das Kind begann zu schreien, bevor die Nabelschnur zu pulsieren aufgehört hatte. Dankbar trug die Hebamme das dicke Mädchen am bereitgestellten Sauerstoffapparat und den mancherlei Ampullen vorbei, die einer eventuellen Asphyxie hätten begegnen können.

Die Maße des Kindes betrugen: Länge 48 cm. Gewicht 3400 Gramm. Großer Kopfumfang 36 cm, kleiner 33 cm. Gerader Durchmesser 10½ cm, kleiner querer Durchmesser 8½ cm, kleiner schräger Durchmesser 9½ cm, großer querer Durchmesser 9½ cm, großer schräger Durchmesser 12½ cm. Hautfarbe hellrot. Reifezeichen alle vorhanden, abgesehen von der Körperlänge. Trotzdem ein etwas großes Gewicht. Daraus ergibt sich eine vermehrte Leibesfülle, wie sie für Diabeteskinder angegeben wird. Dies war sehr deutlich zu sehen. Die Wangen des Säuglings waren so prominent, daß die Augen ganz versteckt schienen. Besonders die Region des Bichat'schen Wangenfettpfropfes zeigte ausgesprochene Überentwicklung. Der Panniculus adiposus der üblichen Haut zeigte sich ebenfalls reichlich entwickelt.

Das Kind wurde nach der Operation ziemlich unruhig, bei regelmäßiger Herzaktion wechselten die Atemzüge in ihrer Frequenz und Intensität unregelmäßig, häufiges Gähnen war zu beobachten. In der Befürchtung, es könnte sich um Vorzeichen eines hypoglykämischen Schockes handeln, gaben wir 5 ccm einer 10 % Traubenzuckerlösung per os. Die unerfreulichen Erscheinungen besserten sich daraufhin ziemlich rasch.

Bevor das Neugeborene in sein Bettchen gelegt worden war, hatte man ihm ein Urinrezeptakulum vorgehängt. In dieses löste es wenige Stunden nach seiner Entbindung 55 ccm klaren Urins. Dieser enthielt keinen Zucker. Eine am ersten Tage, aber nach der beschleunigten Zuckergabe vorgenommene Blutzuckerbestimmung aus dem Fersenblut ergab einen kindlichen Blutzuckerwert von 60 mgr%. Dieser ist durchaus als normal zu bezeichnen, nachdem *Schretter* und *Nevinny* bei Neugeborenen in einem Drittel der Fälle einen Nüchternblutzucker von 45 mgr% und weniger gesehen hatten ohne irgendwelche Schockerscheinungen. Um wieviel unsere Zuckergabe den Zuckerwert im Blut heraufgedrückt hat, können wir nicht mitteilen. Der Blutzuckerwert nach den ersten Lebens-

stunden war trotzdem geringer als während der Geburt aus den Nabelgefäßen, eine Erscheinung, auf die Bruno *Levy* schon 1931 hingewiesen hat. In den folgenden Lebenstagen bekam das Neugeborene neben Muttermilch in geringen Dosen Traubenzucker. Nach einer Woche setzten wir diese Therapie ab in der Annahme, daß sich der kindliche Inselapparat inzwischen den neuen Verhältnissen angepaßt haben mochte. Irgendwelche Anzeichen einer Hypoglykämie waren nicht mehr zu beobachten.

* * *

Das Wochenbett der Patientin verlief normal. Der postoperative Verlauf zeigte keinen Unterschied zu unkomplizierten Fällen von Sectio caesarea.

Nach der Schnittentbindung war der Blutzuckerwert auf 228 gestiegen. Der Patientin wurden daraufhin 5 E Insulin gespritzt. Durch die Operation und Narkose einerseits, durch die postoperative Nahrungsbeschränkung andererseits traten am zweiten Tag Azeton und Azetessig im Urin auf. Durch gezuckerten Tee und möglichst frühe Gaben von Brot und Teigwaren ließen sich die Ketokörper rasch zum Verschwinden bringen. Dabei ergab die Blutzuckerbestimmung am vierten Tag 170 mgr%, die Tagesausscheidung im Urin 50 g Zucker. Um die Patientin zu kräftigen, deren Gewicht bis auf 54 kg gesunken war, wurde jetzt von strenger Diät abgesehen. Der Diabetes wurde mit täglich 5 E Insulin angegangen. Der Blutzucker sank dabei auf Werte, die mit 148 mgr% nicht allzuhoch über dem Normalen standen. Der Zuckergehalt im Urin ging deutlich zurück und hielt sich oft unter 1 %. Die Möglichkeit, daß dieser Fall, wie manche andere Pankreasstörung in der Schwangerschaft, trotz der klinischen Diabeteszeichen als Gestose aufzufassen sei, wurde größer. Um diagnostisch ins Klare zu kommen, wurde zehn Tage nach der Schnittentbindung wieder eine Blutzuckerbelastungsprobe durchgeführt. 2½ Stunden nach der Verabreichnung von 100 g Zucker per os zeigte der Blutzucker einen Wert von 410 mgr%, worauf mit Insulin der Versuch coupiert wurde. Diese ausgesprochene Insuffizienz des insulären Apparates ergab ein Weiterbestehen des Diabetes. Allerdings wurde mit dem Einfluß des Insulins nach der Entbindung die Kohlehydrattoleranz nicht nur gebessert, sondern der Diabetes nach der Geburt vor allem stabilisiert. Die Labilität mit dem zügellosen Auf und Ab punkto Blut- und Urinzucker verschwand im Verlauf des Wochenbettes. Die Wirkung des Insulins wurde gleichmäßiger.

Laut Bericht des Hausarztes bestand vier Monate später bei der Patientin ein Diabetes mit hohen Blutzuckerwerten, die leider nur sehr selten kontrolliert wurden. Im Spital bot sich kein Anlaß mehr, die auswärts wohnende Patientin nachuntersuchen zu können.

Küstner hatte Gelegenheit, einen Fall zu beschreiben, der ähnlich verlief wie der unsere, nach Beendigung der Gravidität aber seinen Kohlehydrathaushalt zu normalisieren vermochte und so dem Gebiet der Schwangerschaftstoxikosen zugewiesen werden mußte. In unserem Falle ergaben die Untersuchungen der drei ersten Wochen nach Entfernung der Frucht ein Weiterbestehen der Stoffwechselstörung, allerdings in milderer, stabiler Form. Durch die späteren Angaben des Hausarztes bestand der Diabetes nach vier Monaten recht ausgeprägt, so daß es höchst unwahrscheinlich wird, daß hier eine Schwangerschaftstoxikose vorgelegen habe.

* * *

Die Zusammenfassung unseres Falles ergibt:

Eine 32jährige Frau wird mit Diabetes und Gravidität monatelang in klinischer Beobachtung gehalten. In der Familie Fettsucht, an der Patientin ebenfalls leidet. Dieser Gravidität vorausgehend eine Fehlgeburt und zwei normale Geburten mit frischtoten Früchten, für deren Absterben unter der Geburt nur eine zu kurze Nabelschnur als Erklärung dienen kann.

Während des Fortschreitens der Gravidität lassen sich verschiedene Besonderheiten feststellen:

1. Die Blutzuckerwerte sind außergewöhnlich labil.
2. Das Insulin wirkt stärker als gewöhnlich.
3. Auch bei sehr tiefen Blutzuckerwerten nie Erscheinungen eines hypoglykämischen Schockes.
4. Unabhängigkeit des Urinzuckers von der Höhe des Blutzuckers.
5. Keine Anzeichen von Azidose.

Nachdem die Frucht das lebensfähige Alter erreicht hat, wird der Diabetes erst quantitativ untersucht und die Kohlehydratzufuhr exakt geregelt. Die Nabelschnurabnormität der früheren Totgeburten war der Hauptfaktor, weswegen die Indikation zur Schnittentbindung gestellt wurde. Wegen der Möglichkeit der Überentwicklung des kindlichen Pankreas und einer entsprechenden postoperativen Hypoglykämie wurde die Sectio einige Tage vor dem errechneten Geburtstermin vorgenommen. Während dieser werden aus verschiedenen Stellen des Operationsgebietes Blutzuckerbestimmungen gemacht. Deren Resultate fallen so aus, daß sie nur der Ansicht *Holzbachs* entsprechen können, wonach Insulin vom Foet auf die zuckerkranken Mütter übergehe. Bei der Schnittentbindung zeigt sich in der Nabelschnur ein wahrer Knoten.

In der Folge werden beim Kind erste Anzeichen einer Störung durch rasche Zuckergaben behoben. Nach fünf Tagen normale Blut-

zuckerwerte beim Kind, das als gesund anzusprechen ist. Bei der Mutter zeigt sich in den ersten drei Wochen post operationem eine deutliche Besserung des Diabetes, die sich vor allem in einer Stabilisierung der Stoffwechsellage äußert. In der Folge hält die Störung an.

* * *

Suchen wir unseren Fall in der Literatur entsprechenden oder widersprechenden einzugliedern.

Zur Vorgeschichte ergibt sich, daß häufig Fälle mit Fehlgeburten und frischtoten Früchten beschrieben wurden. Diese zum Vergleich heranzuziehen, ist zwecklos, weil bei unserer Beobachtung ein manifester Diabetes zu dieser Zeit nicht zu beweisen ist. Das Manifestwerden während der Schwangerschaft ist kein seltenes Ereignis, da die sehr häufige Glycosurie in der Gravidität bei dauernden und hohen Werten den Blutzucker kontrollieren und so die Stoffwechselstörung erstmals erfassen läßt. Zur Labilität des Blutzuckers habe ich keine Parallele auftreiben können. Über die Wirkung des Insulins liegen diametrale Angaben vor. Während *Kraul* z. B. angibt, daß Insulin bei Schwangeren wenig oder gar nicht wirkt, verglichen mit gewöhnlichen Diabetesfällen, teilen *v. Schubert* und *Lämmerhirt* einen Fall mit, der ebenfalls eine starke und unberechenbare Insulinüberempfindlichkeit aufwies. Dieser Fall zeigt auch die «paradoxe Glycosurie» als stark schwankende Kohlehydrattoleranz. *(Umber* und *Rosenberg.)* Daneben aber, in starkem Gegensatz zu unserem Falle schwere Hypoglykämieerscheinungen, trotzdem die Blutzuckerwerte nie unter 80 mgr% gefunden wurden! Vielleicht erklärt sich dies aus der stark schwankenden Toleranz und dem Zufall, daß jener Blutzucker nie bei seiner unteren Grenze gefaßt wurde.

Eine Ausnahmestellung nimmt der hier beschriebene Fall ein in bezug auf die Azidose. Durch die ganze Literatur tritt diese bei der Kombination von Gravidität und Diabetes als Schreckgespenst auf. Vor der Kenntnis des Insulins gab *Umber* starke Azetonurie als Indikation zur Unterbrechung an, nach der Einführung des Insulins *Winter,* wenn weder Diät noch Insulin die Azidose verschwinden lassen können. Angaben von Koma während der Schwangerschaft, während der Geburt, während des Wochenbettes sind nicht selten. In unserem Falle trat nur bei fast völligem Entzug der Kohlehydrate Ketosurie auf, das eine Mal beim Versuch, den Urinzucker diätetisch zum Verschwinden zu bringen, das andere Mal in der Fastenzeit nach der Operation.

In bezug auf die Fruchtgröße konnte in unserem Fall nicht von einem Riesenkind gesprochen werden. *Fischer* glaubt, daß die

Insulinbehandlung der Mutter die Zahl der Riesenkinder herabgesetzt habe. Den meisten Angaben entsprechend zeigte das Kind Fettleibigkeit und Übergewichtigkeit, besonders wenn die bescheidenen Längenmaße in Betracht gezogen werden. Den niederen Wert des Blutzuckers beim Kind fand ich neben dem eigenen Fall bei *Schretter* und *Nevinny* und bei Bruno *Levy* angegeben.

Bevor ich zur Schilderung des eigenen Falles überging, habe ich auf die verschiedenen Probleme hingewiesen, die mit der Kombination von Diabetes und Schwangerschaft zusammenhängen. (Vgl. S. 6.) Ob das Gewicht des Kindes vom Zuckergehalt des mütterlichen Blutes oder des Fruchtwassers abhängig ist, klärt unser Fall nicht ab. Ersteres kann eher verneint werden, weil der Blutzucker beträchtlicher vermehrt war als das Gewicht, verglichen mit gesunden Durchschnittswerten. Über das Fruchtwasser kann ich leider keine Angaben machen, da die Bestimmung seines Zuckergehaltes auf falschem Wege versucht wurde. Zur Mortalitätsstatistik trägt diese Publikation glücklicherweise nichts bei. Überfunktion des Pankreas nach der Geburt mußten wir beim Kind in Betracht ziehen, nachdem dessen Unruhe und abnormale Atmung durch Traubenzuckerzufuhr rasch behoben wurde. Die Frage, ob das foetale Pankreas direkt auf den mütterlichen Diabetes wirken könne oder nicht, glauben wir durch diese Veröffentlichung zu Gunsten der *Holzbach*'schen Ansicht bearbeitet zu haben. Insulin schien uns auf die Mutter überzugehen und nach der angegebenen Methode dürfte es möglich sein, dies auch quantitativ untersuchen zu lassen.

Zur Frage des geburtshilflichen Handelns möchte ich betonen, daß wir uns zur Sectio weniger wegen der Stoffwechselstörung entschlossen, als wegen der angeblichen Todesursache der beiden vorgängigen Totgeburten, der zu kurzen Nabelschnur. Daß durch die Sectio ein Kind mit einem wahren Knoten in der Nabelschnur ohne Asphyxie zur Welt gebracht werden konnte, entsprach einem besonders glücklichen Zufall.

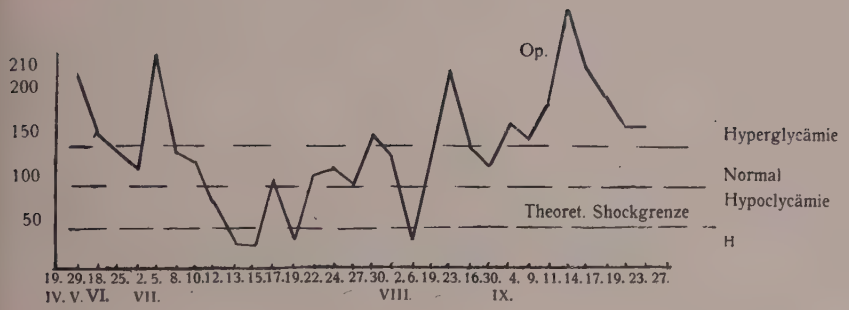
Neue Fragen sind aufgetaucht. Wird die Prognose für das Kind gebessert, wenn die Schwangerschaft vor richtiger Reife unterbrochen wird? Theoretisch ist das denkbar, weil so die eventuelle Überreife resp. Überleistung des kindlichen Pankreas hintangehalten werden kann. Besonderen Schwierigkeiten dürfte die Frage begegnen, auf welche Ursachen die Labilität des Blutzuckerspiegels zurückgeführt werden soll. Es schien, als ob dieses Phänomen im Sinne einer Schwangerschaftstoxikose in Erscheinung getreten sei.

Durch den erschreckenden Verlauf der peroralen Blutzuckerbelastungsprobe hat sich die Frage aufgedrängt, ob beim Diabetes in der Gravidität nicht im Interesse des Kindes die Blutzuckerproben nach der Nahrungsaufnahme, eventuell bei festgelegten Kohlehydratmengen erfolgen sollte, statt nüchtern.

Zusammenfassung: Ein sehr lange und genau beobachteter Fall von Gravidität und Diabetes gibt Anlaß, anhand früherer Veröffentlichungen kurz darzulegen, warum diese Kombination selten ist. Dann folgt eine Abgrenzung des Krankheitsbildes von der gewöhnlichen Schwangerschaftsglykosurie. Nach Erwähnung der verschiedenen Indikationsstellung und der Therapie sowie der besonderen Verhältnisse, die diese Kombination für das Kind und die Mutter ergeben, wird die eigene Beobachtung eingehend geschildert. Durch verschiedene Blutzuckeruntersuchungen während der Ausführung der Schnittentbindung beim beschriebenen Fall glauben wir, den Nachweis erbracht zu haben, daß Insulin vom Foet in den mütterlichen Organismus übergegangen sei. Es wird die Versuchsanordnung angegeben, um diese von *Holzbach* aufgebrachte Ansicht auch quantitativ beweisen zu können. Vorgängig wird auf die verschiedenen Momente kritisch hingewiesen, die die Untersuchungsresultate beeinträchtigen konnten. Darauf wird dieser Fall mit andern aus der Literatur, übereinstimmenden und widersprechenden, in Verbindung gesetzt. Zum Schluß wird dargelegt, was er an alten Fragen abzuklären scheint und was für neue Fragestellungen entstanden sind.

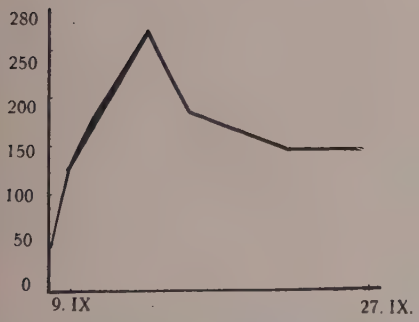
Aus folgenden Arbeiten (Original oder Besprechung) wurden Ansichten und Ergebnisse übernommen:

Albers: Zentralbl. für Gynäk. u. Geburtsh. (Z. f. G.) 1938 Nr. 17, Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Leipzig Mai 1937. *Blot:* C. r. Soc. Biol. Paris 1856. *Coppo:* Rass. intern. chirg. 1931 H. 10. *Crook:* Proc. roy. Soc. Med. 11, 567 (1925). *Dietel:* Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. CXIII Hft. 2. *Eberlin:* Z. f. G. 1939 Nr. 48. *Eyding:* Z. f. G. 1939 Nr. 9 *Ferranini:* Riforma med. 1933 H. 45. *Fischer:* Z. f. G. 1935 Nr. 5. *A. Hofmann-Bang:* Z. f. G. 1927 Nr. 48. *Kaufmann:* Dtsche. med. Wschr. 1929 Nr. 16. *Kraul:* Z. f. G. 1927 Nr. 12. *Kraus:* Med. Klin. 1936 Nr. 12, Handbuch der Gyn. v. Stöckel, Bd. 9. *Küstner:* Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XCIX Hft. 2. *Lambrecht:* Inaug. Diss. Berlin 1937. *Levy* Bruno: Inaug. Diss. Berlin 1931. *Macchiarulo:* Rass. ostetr. 1930 H. 4. *v. Noorden-Isaak:* « Die Zuckerkrankheit » Berlin 1927. *Nothmann* und *Hermstein:* Arch. f. Gyn. Bd. CL. Hft. 2. *W. A. Oppel:* Vstn. chir. (russ.) 43/44, 17. *Peco:* Semana méd. 1929 H. 49. *Rathery, Kourilsky* u. *Gibert:* Press. méd. 1928. *Schenk:* Amer. J. obstetr. 8. 457 (1924). *Schneider:* Arch. f. klin. Chirg. Bd. CXLIX H. 1. *Seitz:* Münch. med. Wschr. 1931/21. *Schretter* u. *Nevinny:* Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XCVIII H. 2. *v. Schubert* u. *Lämmerhirt:* Z. f. G. 1937 Nr. 43. *Schur:* Halban-Seitz, Biol. u. Path. des Weibes 5. Bd. 4. Teil. *Vogt:* Z. f. G. 1927 Nr. 48. *Wüllenweber:* Münch. med. Wschr. 1930 Nr. 4.



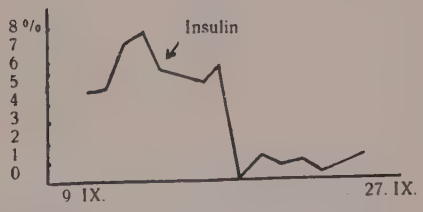
Nr. 1. Fortlaufende Nüchternblutzuckerwerte. Ersichtlich: enorme Schwankungen.

Nr. 2. Blutzuckerkurve und Therapie: J = 5 E Insulin, O = Obsttag, H = Hafertag. Ersichtlich: Das Insulin wirkt gut, aber unterschiedlich stark.



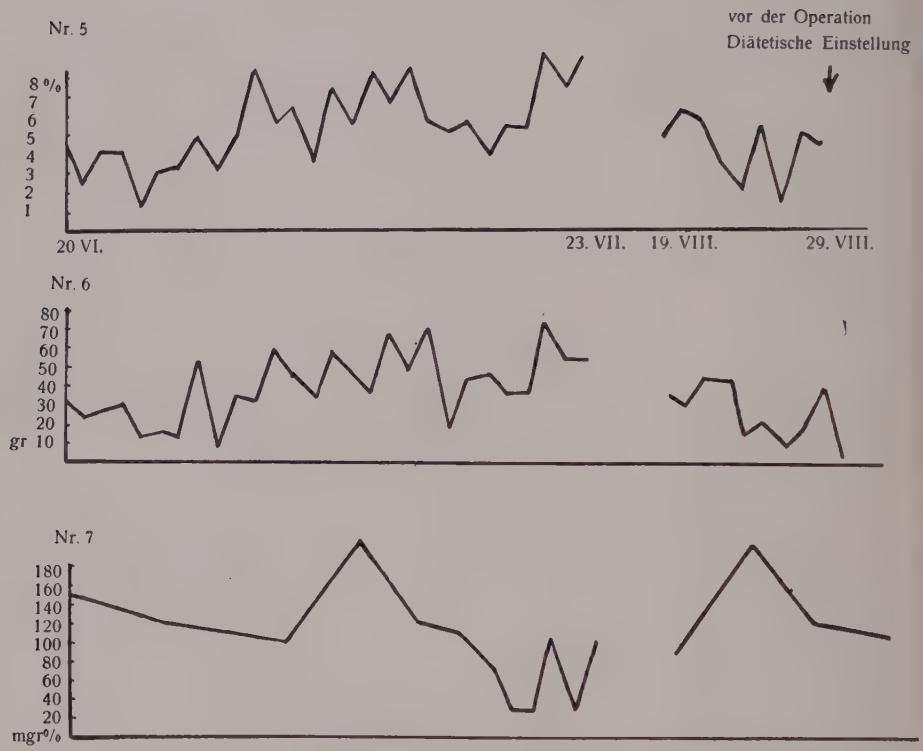
Nr. 3. Maximaler Prozentgehalt des Urinzuckers.

Ersichtlich: Steigerung postoperativ. Insulin vermindert und reguliert.



Nr. 4. Blutzucker nach der Operation.

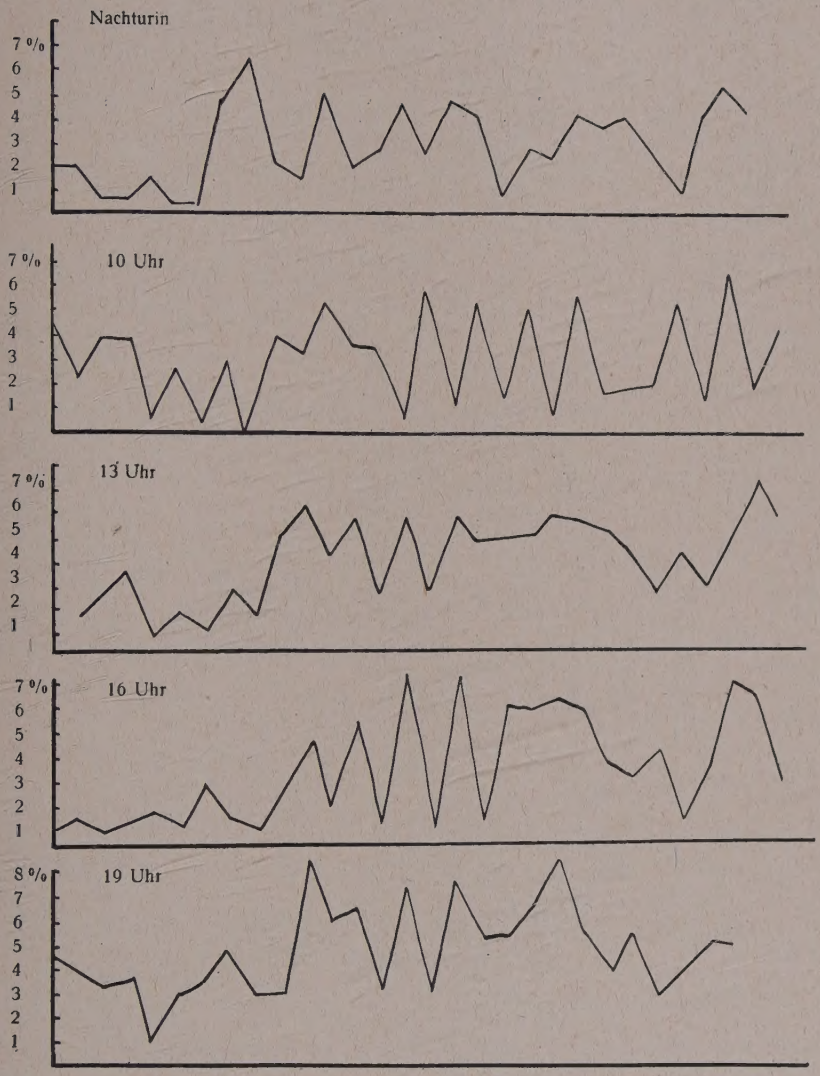
Ersichtlich: Steigerung postoperativ. Insulin vermindert und reguliert.



Drei zeitlich korrespondierende Kurven übereinander geschrieben.

Nr. 5: Maximaler Prozentgehalt an Urinzucker.
Nr. 6: Gesamttagesdosis an Urinzucker in Gramm.
Nr. 7: Nüchternblutzucker in mgr%.

Ersichtlich wird daraus die Unabhängigkeit des Urins vom Blutzucker sowie die Labilität der Stoffwechsellage.



Nr. 8. Tägliche Harnuntersuchungen auf Zuckergehalt in % nach verschiedener Bestimmungszeit korrespondierend übereinander geschrieben.

Ersichtlich: Ungeordnete Schwankungen in der Ausscheidung.